

(19) **DANMARK**

(10) **DK/EP 1658055 T3**



(12) Oversættelse af
europæisk patentskrift

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.⁸: **A 61 K 9/20 (2006.01)** **A 61 K 31/485 (2006.01)** **A 61 K 31/515 (2006.01)**
A 61 K 31/5513 (2006.01)

(45) Oversættelsen bekendtgjort den: **2007-07-02**

(80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse om meddelelse af patentet: **2007-03-14**

(86) Europæisk ansøgning nr.: **04763834.1**

(86) Europæisk indleveringsdag: **2004-08-05**

(87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: **2006-05-24**

(86) International ansøgning nr.: **EP2004008793**

(87) Internationalt publikationsnr.: **WO2005016314**

(30) Prioritet: **2003-08-06 DE 10336400**

(84) Designerede stater: **AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**

(73) Patenthaver: **Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland**

(72) Opfinder: **BARTHOLOMÄUS, Johannes, Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Tyskland**
KUGELMANN, Heinrich, Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Tyskland
ARKENAU-MARIC, Elisabeth, Dr., Stadtwaldgürtel 50, 50931 Köln, Tyskland

(74) Fuldmægtig i Danmark: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Rigsgade 11, 1316 København K, Danmark**

(54) Benævnelse: **Indgivelsesform sikret mod misbrug**

(56) Fremdragne publikationer:
US-A1- 2003 068 392
US-A1- 2003 124 185
US-B1- 6 309 668

Den foreliggende opfindelse angår en indgivelsesform sikret mod misbrug, hvilken er termoformet uden ekstrudering, indeholdende ud over ét eller flere virkningsfulde midler med misbrugspotentiale (A) samt eventuelt fysiologisk forligelige hjælpestoffer (B) mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og eventuelt mindst én voks (D), hvor bestanddelene (C) samt den eventuelt forekommende (D) altid udviser en brudstyrke på mindst 500 N, samt en fremgangsmåde til fremstilling af indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

En mangfoldighed af virkningsfulde farmaceutiske midler udviser ud over deres udmærkede virkning i deres pågældende anvendelsesområde også et misbrugspotentiale, dvs. de kan benyttes af en misbruger til at føre til virkninger, som ikke svarer til deres tiltænkte hensigt. Således bliver eksempelvis opiat, som udviser en udmærket virkning til bekæmpelse af stærke til meget stærke smerter, hyppigt anvendt af misbrugere til at opnå en ruslignende, euforiserende tilstand.

For at muliggøre misbrug bliver de pågældende indgivelsesformer, såsom tabletter eller kapsler, findelt af misbrugeren, f.eks. stødt i en morter, det virkningsfulde middel ekstraheret fra det således opnåede pulver ved hjælp af en fortrinsvis vandig væske, og den resulterende opløsning eventuelt efter filtrering gennem vat eller cellulose indgivet parenteralt, i særdeleshed intravenøst. Ved denne indgivelsesmåde sker der i sammenligning med oral anvendelse ved misbrug en yderligere forhøjet tilførsel af det virkningsfulde middel med den oplevelse, misbrugeren ønsker, nemlig et kick. Dette kick kan også opnås, når den pulveriserede indgivelsesform anvendes nasalt, dvs. bliver sniffet. Da orale depotindgivelsesformer, som indeholder virkningsfulde midler med misbrugspotentiale, sædvanligvis ikke selv ved oral indtagelse af store mængder ved misbrug fører til det for misbrugeren ønskede kick, bliver disse også findelt og ekstraheret til misbrug.

For at undgå misbrug blev i US-A-4,070,494 foreslået at tilsætte et kvældbart middel til indgivelsesformen. Dette kvælder op ved tilsætning af vand til ekstraktion af det virkningsfulde middel og bevirker, at gelen, der er separeret fra filtratet, kun indeholder en ringe mængde virkningsfuldt middel. En tilsvarende tilgang til at forhindre parenteralt misbrug ligger også til grund for den i WO95/20947 beskrevne flerlagstablet, som omfatter det virkningsfulde middel med misbrugspotentiale og mindst én geldanner hver for sig adskilt i forskellige lag.

En yderligere tilgang til at forhindre parenteralt misbrug er beskrevet i WO03/015531 A2. Der beskrives en indgivelsesform indeholdende et analgetisk opioid og et farvestof som frastødende middel. Farven, som bliver frigivet ved utilstedelig manipulation af indgivelsesformen, skal holde misbrugeren fra at anvende denne manipulerede indgivelsesform.

En yderligere kendt mulighed til at vanskeliggøre misbrug består i at tilsætte antagonist mod det virkningsfulde stof til indgivelsesformen, som f.eks. naloxon eller naltrexon i tilfælde af opioider, eller forbindelser, som fører til fysiologiske afværgereaktioner, som f.eks. Radix ipecacuanha = brækrod.

Men da det som tidligere i de fleste tilfælde er nødvendigt for misbruget med en pulverisering af indgivelsesformen med et virkningsfuldt middel, som er egnet til misbrug, var det en opgave for den foreliggende opfindelse at vanskeliggøre henholdsvis forhindre pulveriseringen af indgivelsesformen med de sædvanligvis til rådighed stående midler, hvilken går forud for misbruget, for en potentiel misbruger, og dermed stille en fast indgivelsesform til virkningsfulde midler med misbrugspotentiale til rådighed, hvilken garanterer den tiltænkte anvendelse med den ønskede terapeutiske virkning, fra hvilken de virkningsfulde midler ikke ved en simpel pulverisering kan bringes på en form, der er egnet til misbrug.

Denne opgave blev løst ved tilvejebringelse af indgivelsesformen ifølge opfindelsen sikret mod misbrug, hvilken er termoformet uden ekstrudering, og hvilken ud over ét eller flere virkningsfulde midler med misbrugspotentiale (A) indeholder mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og eventuelt mindst én voks (D), hvor bestanddelene (C) og det eventuelt forekommende (D) altid udviser en brudstyrke på mindst 500 N.

Ved hjælp af anvendelse af polymererne med den angivne mindstebrudstyrke (målt som angivet i ansøgningen), fortrinsvis i sådanne mængder at indgivelsesformen også udviser en sådan mindstebrudstyrke på mindst 500 N, er det lykkedes at forhindre en pulverisering af indgivelsesformen med sædvanlige midler, og dermed betydeligt vanskeliggøre henholdsvis hindre misbrug, der er knyttet dertil.

Uden tilstrækkelig findeling er en parenteral, i særdeleshed intravenøs, ufarlig anvendelse nemlig ikke mulig, eller ekstraktion af de virkningsfulde midler derfra varer for længe for misbrugeren, henholdsvis et kick ved

misbrugende oralt indtag følger ikke, da der ikke sker en spontan frigivelse.

Med findeling ifølge opfindelsen skal forstås pulverisering af indgivelsesformen med sædvanlige midler, som sædvanligvis står til rådighed for en misbruger, såsom f.eks. en morter og støder, en hammer, en kølle eller andre anvendelige

5 midler til at pulverisere under kraftpåvirkning.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen er derfor egnet til at forhindre parenterale, nasale og/eller orale misbrug af virkningsfulde midler, fortrinsvis af farmaceutiske midler, med misbrugspotentiale.

10 Farmaceutiske, virkningsfulde midler med misbrugspotentiale er kendte af fagmanden, såvel som deres anvendelige mængder og fremgangsmåder til deres fremstilling og kan som sådan foreligge i form af deres tilsvarende derivater, i særdeleshed ester eller ether, eller henholdsvis i form af deres tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, i særdeleshed i form af deres tilsvarende salte eller solvater, som racemater eller stereoisomerer i indgivelses-
15 formen ifølge opfindelsen. Indgivelsesformen ifølge opfindelsen egner sig også til indgivelse af flere farmaceutiske, virkningsfulde midler i én indgivelsesform. Fortrinsvis indeholder indgivelsesformen kun ét bestemt virkningsfuldt middel.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen egner sig i særdeleshed til at
20 forhindre misbrug af mindst ét farmaceutisk, virkningsfuldt middel, som er valgt fra gruppen omfattende opioider, beroligende midler, fortrinsvis benzodiazepin, barbiturater, stimulerende midler og andre rusmidler.

Særligt egner indgivelsesformen ifølge opfindelsen sig til at forhindre misbrug af et opioid, et beroligende middel eller et andet rusmiddel, som er
25 valgt fra gruppen omfattende n-{1-[2-(4-ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (alfentanil), 5,5-diallylbarbitursyre (allobarbital), allylprodin, alphaprodin, 8-chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (alprazolam), 2-diethylaminopropiophenon (amfepramon), (±)-a-methylphenethylamin (amfetamin), 2-(a-methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (amfetaminil), 5-ethyl-5-isopentylbarbitursyre (amobarbital), anileridin, apocodein, 5,5-diethylbarbitursyre (barbital), benzylmorphin, bezitramid, 7-brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (bromazepam), 2-brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin
30 (brotizolam), 17-cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-

trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (buprenorphin), 5-butyl-5-ethylbarbitursyre (butobarbital), butorphanol, (7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-phenyl-1-propanol (cathin / d-norpseudoephedrin), 7-chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (chlordiazepoxid), 7-chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (clobazam), 5-(2-chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (clonazepam), clonitazen, 7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsyre (clorazepat), 5-(2-chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1-*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (clo-
10 tiazepam), 10-chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (cloxazolam), (-)-methyl-[3β-benzoyloxy-2β(1*aH*,5*aH*)-tropancarboxylat] (kokain), 4,5*a*-epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6*a*-ol (codein), 5-(1-cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursyre (cyclo-
15 barbital), cyclorphan, cyprenorphin, 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*i*)-on (delorazepam), desomorphin, dextromoramid, (+)-(1-benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (dextropropoxyphen), dezocin, diampromid, diamorphon, 7-chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (diazepam), 4,5*a*-epoxy-3-methoxy-17-methyl-
20 6*a*-morphinanol (dihydrocodein), 4,5*a*-epoxy-17-methyl-3,6*a*-morphinandiol (dihydromorphin), dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, di-oxaphetylbutyrat, dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (dronabinol), eptazocin, 8-chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (estazolam), ethohepta-
25 zin, ethylmethylthiambuten, ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (ethylloflazepat), 4,5*a*-epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6*a*-ol (ethylmorphin), etonitazen, 4,5*a*-epoxy-7*a*-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (etorphin), *N*-ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin(fencamfamin),7-[2-(α -methylphenethylamino)ethy]-theophyllin (fe-
30 net-yllin), 3-(α -methylphenethylamino)propionitril (fenproporex), *N*-(1-phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (fentanyl), 7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (fludiazepam), 5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (flunitrazepam), 7-chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (flura-
35

zepam), 7-chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-
 on (halazepam), 10-brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-
 tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (haloxazolam),
 heroin, 4,5*α*-epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (hydrocodon),
 5 4,5*α*-epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (hydromorphon), hydroxy-
 pethidin, isomethadon, hydroxymethylmorphinan, 11-chlor-8,12b-dihydro-
 2,8-dimethyl-12b-phehyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-
 dion (ketazolam), 1-[4-(3-hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon
 (ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (le-
 10 vacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (le-
 vomethadon), (-)-17-methyl-3-morphinanol (levorphanol), levophenacyl-
 morphan, lofentanil, 6-(2-chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmetylen)-8-
 nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-1-(4*H*)-on (loprazolam), 7-chlor-
 5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H* 1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (lorazepam), 7-
 15 chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on
 (lormetazepam), 5-(4-chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-
 ol (mazindol), 7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1-*H*-1,4-benzodiazepin
 (medazepam), *N*-(3-chlorpropyl)-*α*-methylphenethylamin (mefenorex), mepe-
 ridin, 2-methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (meprobamat), meptazinol,
 20 metazocin, methylmorphin, *N*,*α*-dimethylphenethylamin (metamfetamin),
 (±)-6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (methadon), 2-methyl-3-*o*-
 tolyi-4(3*H*)-chinazolinon (methaqualon), methyl-[2-phenyl-2-(2-
 piperidyl)acetat] (methylphenidat), 5-ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursyre
 (methylphenobarbital), 3,3-diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (methypylon),
 25 metopon, 8-chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-
a][1,4]benzodiazepin (midazolam), 2-(benzhydrysulfinyl)acetamid (modafi-
 nil), 4,5*α*-epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6*α*-diol (morphin), myrophin, (±)-
 trans-3-(1,1-dimethylheptyl)-7,8,10,10*α*-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-
 6*H*-dibenzo-[*b,d*]pyran-9(6*α*)-on (nabilon), nalbuphen, nalorpin, narcein,
 30 nicomorphin, 1-methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (ni-
 metazepam), 7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (nitrazepam),
 7-chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (nordazepam), norle-
 vorphanol, 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (normethadon), nor-
 morphin, norpipanon, størknet saft fra planter tilhørende arten *Papaver som-*
 35 *niferum* (opium), 7-chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on

(oxazepam), (cis-trans)-10-chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6-(5*H*)-on (oxazolam), 4,5a-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (oxycodon), oxymorphon, planter og plantedele tilhørende arten Papaver somniferum (inklusiv underarten setigerum) (papaver somniferum), papaveretum, 2-imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (pemolin), 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (pentazocin), 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursyre (pentobarbital), ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (pethidin), phenadoxon, phenomorphan, phenazocin, phenoperidin, piminodin, pholcodein, 3-methyl-2-phenylmorpholin (phenmetrazin), 5-ethyl-5-phenylbarbitursyre (phenobarbital), a,a-dimethylphenethylamin (phentermin), 7-chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (pinazepam), a-(2-piperidyl)benzhydrylalkohol (pipradrol), 1'-(3-cyan-3,3-difenypropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (piritramid), 7-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (prazepam), profadol, proheptazin, promedol, properidin, propoxyphen, *N*-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-*N*-(2-pyridyl)propionamid, methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (remifentanyl), 5-sec-butyl-5-ethylbarbitursyre (secbutabarbital), 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursyre (secobarbital), *N*-{4-methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (sufentanyl), 7-chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (temazepam), 7-chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (tetrazepam), ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (tilidin (cis og trans)), tramadol, 8-chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (triazolam), 5-(1-methylbutyl)-5-vinylbarbitursyre (vinylbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1*S*,2*S*)-3(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2*R*,3*R*)-1-dimethylamino-3(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, fortinsvis som racemat, 3-(2-d)methylamnomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl-2-(6-methoxy-

naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl-2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesyre-3-(2-d-methy)aminomethyl-1-hydroxy-cytohexyl-phenylester, (RR-SS)-4-chloro-2-hydroxy-benzoesyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenylester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methyl-benzoesyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenylester, (RR-SS)-2-hydroxy-4-methoxy-benzoesyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenylester, (RR-SS)-2-hydroxy-5-nitro-benzoesyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxycyclohexyl)-phenylester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hydroxybiphenyl-4-carbonsyre-3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenylester såvel som tilsvarende stereoisomere forbindelser, og i hvert tilfælde deres tilsvarende derivater, i særdeleshed amid, ester eller ether, og i hvert tilfælde deres fysiologisk acceptable salte og solvater, særligt fortrinsvis hydrochlorid.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen egner sig i særdeleshed til at forhindre misbrug af et opioidt virkningsfuldt middel valgt fra gruppen omfattende oxycodon, hydromorphon, morfin, tramadol og deres fysiologisk acceptable derivater og forbindelser, fortrinsvis deres salte og solvater, fortrinsvis deres hydrochlorider.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen egner sig yderligere i særdeleshed til at forhindre misbrug af et opioidt virkningsfuldt middel valgt fra gruppen omfattende (1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, deres fysiologisk acceptable salte, fortrinsvis hydrochlorider, fysiologisk acceptable enantiomerer, stereoisomerer, diastereomerer og racemater og fysiologisk acceptable derivater, fortrinsvis ether, ester eller amid.

Disse forbindelser henholdsvis fremgangsmåder til deres fremstilling er beskrevet i EP-A-693475 henholdsvis EP-A-780369.

For at tilvejebringe den nødvendige brudstyrke for indgivelsesformen ifølge opfindelsen skal anvendes mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C)

med en brudstyrke, som er målt efter fremgangsmåden beskrevet i den foreliggende ansøgning, på mindst 500 N. Hertil foretrækkes at benytte mindst én polymer valgt fra gruppen omfattende polymethylenoxid, polyethylenoxid, polypropylenoxid, polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid, polycarbonat, polystyrol, polyacrylat, deres copolymerisat og blandinger af mindst to af de nævnte polymerer. Højmolekylære, termoplastiske polyalkylenoxider er foretrukne. Særlig foretrukket er højmolekylær polyethylenoxid med en molekylvægt på mindst 0,5 mio., fortrinsvis mindst 1 mio. til 15 mio., bestemt ved reologiske målinger. Disse polymerer udviser en viskositet ved 25°C fra 4500 til 17600 cP, målt i en 5% vandig opløsning ved hjælp af et Brookfield viskosimeter, model RVF (spindel nr. 2 / rotationshastighed 2 rpm), fra 400 til 4000 cP, målt i en 2% vandig opløsning ved hjælp af det nævnte viskosimeter (spindel nr. 1 hhv. 3 / rotationshastighed 10 rpm) hhv. fra 1650 til 10000 cP, målt i en 1% vandig opløsning ved hjælp af det nævnte viskosimeter (spindel nr. 2 / rotationshastighed 2 rpm).

Polymererne benyttes fortrinsvis som pulver. De kan være opløselige i vand.

Desuden kan til tilvejebringelse af den nødvendige brudstyrke for indgivelsesformen ifølge opfindelsen yderligere benyttes en naturlig eller syntetisk voks (D) med en brudstyrke, som er målt efter fremgangsmåden beskrevet i den foreliggende ansøgning, på mindst 500 N. Vokser med et blødgøringspunkt på mindst 60°C er foretrukne. Særligt foretrukne er carnaubavoks og bivoks. Mest foretrukket er carnaubavoks. Carnaubavoks er en naturlig voks, som udvindes af bladene på carnaubapalmen, og som udviser et blødgøringspunkt på mindst = 80°C. Ved den yderligere benyttelse af voksbestanddelen benyttes denne sammen med mindst én polymer (C) i en sådan mængde, af indgivelsesformen udviser en brudstyrke på mindst 500 N.

Fortrinsvis benyttes bestanddelen (C) i en mængde fra 35 til 99,9 vægt%, mere fortrinsvis fra mindst 50 vægt%, mest fortrinsvis fra mindst 60 vægt%, i forhold til den samlede vægt af indgivelsesformen.

Som hjælpestof (B) kan anvendes de kendte hjælpestoffer, der sædvanligvis anvendes til formulering af faste indgivelsesformer. Fortrinsvis er disse blødgørere, såsom polyethylenglykol, hjælpestoffer, som har indflydelse på frigivelsen af virkningsfulde midler, fortrinsvis hydrofobe eller hydrofile, fortrinsvis hydrofile polymerer, mest fortrinsvis hydroxypropylcellulose,

og/eller antioxidant. Som antioxidant egner sig ascorbinsyre, butylhydroxylanisol, butylhydroxytoluol, salte af ascorbinsyre, monothioglycerin, fosforsyring, vitamin C, vitamin E og deres derivater, natriumbisulfid, særlig fortrinsvis butylhydroxytoluol (BHT) eller butylhydroxylanisol (BHA) og α -tocopherol.

Antioxidanten benyttes fortrinsvis i en mængde på 0,01 til 10 vægt%, fortrinsvis 0,03 til 5 vægt%, i forhold til den samlede vægt af indgivelsesformen.

Indgivelsesformerne ifølge opfindelsen tegner sig derved for, at de på grund af deres hårdhed ikke kan pulveriseres ved hjælp af de findelingsmidler, der sædvanligvis står til rådighed for en misbruger, såsom morter og støder. Et oralt, parenteralt, i særdeleshed intravenøst eller nasalt, er derved praktisk udelukket. For dog at undgå ethvert muligt misbrug af indgivelsesformerne ifølge opfindelsen kan indgivelsesformerne ifølge opfindelsen i en fortrukken udførelsesform som hjælpestof (B) indeholde yderligere midler, der vanskeliggør henholdsvis forhindrer misbrug.

Således kan indgivelsesformen sikret mod misbrug ifølge opfindelsen ud over ét eller flere virkningsfulde midler med misbrugspotentiale omfatte mindst én hårdhedsskabende polymer (C) og eventuelt mindst én voks (D) og yderligere mindst én af følgende bestanddele (a)-(e) som hjælpestof (B):

(a) mindst ét middel, der er lokalirriterende for næse- og svælgrummet.

(b) mindst ét viskositetsforøgende middel, som danner en gel ved hjælp af en nødvendig mindstemængde af en vandig væske med et ekstrakt udvundet fra indgivelsesformen, hvilken fortrinsvis ved indførelse af en yderligere mængde af en vandig væske forbliver mulig at skelne visuelt,

(c) mindst én antagonist for det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler med misbrugspotentiale,

(d) mindst ét brækmiddel,

(e) mindst ét farvestof som frastødende middel,

(f) mindst ét bittert stof.

Bestanddelene (a) til (f) kan under alle omstændigheder tilsættes alene for at sikre, at indgivelsesformen ifølge opfindelsen er egnet mod misbrug. Således egner bestanddelen (a) sig fortrinsvis til sikring mod nasalt, oralt og/eller parenteralt, fortrinsvis intravenøst, misbrug, bestanddelen (b) fortrinsvis mod parenteralt, mere fortrinsvis intravenøst og/eller nasalt

misbrug, bestanddelen (c) fortrinsvis mod nasalt og/eller parenteralt, mere fortrinsvis intravenøst, misbrug, bestanddelen (d) fortrinsvis mod parenteralt, mere fortrinsvis intravenøst, og/eller oralt og/eller nasalt misbrug, bestanddelen (e) som visuelt afskrækkende middel mod oral eller parenteralt misbrug og bestanddelen (f) mod oralt eller nasalt misbrug. Ved hjælp af den samtidige anvendelse ifølge opfindelsen af mindst én af de ovenfor nævnte bestanddele, er det lykkedes med indgivelsesformen ifølge opfindelsen at vanskeliggøre misbrug mere effektivt.

I én udførelsesform kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen også omfatte to eller flere af bestanddelene (a) til (f) i en kombination, fortrinsvis (a), (b) og eventuelt (c) og/eller (f) og/eller (e), henholdsvis (a), (b) og eventuelt (d) og/eller (f) og/eller (e).

I en yderligere udførelsesform kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatte samtlige bestanddele (a) til (f).

Såfremt indgivelsesformen mod misbrug ifølge opfindelsen omfatter bestanddelen (a), kommer ifølge opfindelsen samtlige midler i betragtning som middel, der er lokalirriterende for næse- og svælgrummet, som ved tilsvarende anvendelser i næse- og svælgrummet fremkalder en reaktion fra kroppen, der enten er så ubehagelig for misbrugeren, at han ikke vil eller kan fortsætte anvendelsen, f.eks. en svie, eller på fysiologisk vis modvirker optagelse af det pågældende virkningsfulde middel, f.eks. ved en forhøjet dannelse af nasalt sekret eller nysen. Disse midler, der sædvanligvis er lokalirriterende for næse- og svælgrummet, kan også forårsage en meget ubehagelig følelse som uudholdelig smerte ved parenteral, i særdeleshed intravenøs, anvendelse, således at misbrugeren ikke længere vil eller kan fortsætte indtagelsen.

Særligt egnede midler, der er lokalirriterende for næse- og svælgrummet, er sådanne midler, der forårsager en svie, en kløe, en trang til at nyse, en øget sekretdannelse eller en kombination af mindst to af disse lokalirriterende effekter. Relevante midler og deres sædvanligvis benyttede mængder er kendt af en fagmand eller kan undersøges gennem simple forsøg.

Midlet, der er lokalirriterende for næse- og svælgrummet, i bestanddel (a) er fortrinsvis baseret på ét eller flere indholdsstoffer eller én eller flere plantedele, mindst ét sviende stof.

Relevante sviende stof er kendte af fagmanden og er eksempelvis

beskrevet i "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" af Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2. bearbejdede udgave, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, siderne 82 ff. Den relevante beskrivelse er hermed indført som henvisning og gælder som en del af offentliggørelsen.

- 5 Med indgivelsesenhed forstås en adskilt, henholdsvis adskillelig, doseringsenhed, f.eks. en tablet eller en kapsel.

Fortrinsvis kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen som bestanddel (a) være sammensat af ét eller flere indholdsstoffer, mindst et sviende stof, valgt fra gruppen bestående af *Allii sativi bulbus*, *Asari rhizoma c. herba*, *Calami rhizoma*, *Capsici fructus* (paprika), *Capsici fructus acer* (cayennepeber), *Curcuma longae rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae rhizoma*, *Galangae rhizoma*, *Myristicae semen*, *Piperis nigri fructus* (peber), *Sinapis albae* (Erucae) *semen*, *Sinapis nigri semen*, *Zedoariae rhizoma* og *Zingiberis rhizoma*, mere fortrinsvis fra gruppen bestående af *Capsici fructus* (paprika), *Capsici fructus acer* (cayennepeber) og *Piperis nigri fructus* (peber).

Ved indholdsstofferne af sviende stoffer drejer det sig fortrinsvis om o-methoxy(methyl)-phenol-forbindelser, syreamidforbindelser, senneps-olier eller sulfidforbindelser eller om deraf afledte forbindelser.

Mere fortrinsvis er mindst ét indholdsstof af sviende stoffer valgt fra gruppen bestående af myristicin, elemicin, isoeugenol, α -asaron, safrol, gingeroler, xanthorrhizol, capsaicinoider, fortrinsvis capsaicin, capsaicinderivater, såsom N-vanillyl-9E-octadecenamid, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin, norcapsaicin og nomorcapsaicin, piperin, fortrinsvis trans-piperin, glucosinolater, fortrinsvis på basis af ikke-flygtige sennepsolier, mere fortrinsvis på basis af p-hydroxybenzylsennepsolie, methylmercaptosennepsolie eller methylsulfonytsennepsolie og forbindelser afledt af disse indholdsstoffer.

Fortrinsvis kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholde plantedele af de pågældende sviende stoffer i en mængde fra 0,01 til 30 vægt%, mere fortrinsvis 0,1 til 0,5 vægt%, i alle tilfælde i forhold til den samlede vægt af indgivelsesenheden.

Kommer ét eller flere indholdsstoffer af de pågældende sviende stoffer til anvendelse, udgør deres mængde i indgivelsesformen ifølge opfindelsen fortrinsvis 0,001 til 0,005 vægt% i forhold til den samlede vægt af indgivelsesenheden.

En yderligere mulighed for at forebygge misbrug med indgivelsesformen ifølge opfindelsen består i at tilsætte mindst ét viskositetsforøgende middel som yderligere misbrugsforhindrende bestanddel (b) til indgivelsesformen, hvilken danner en gel ved hjælp af en nødvendig mindstemængde af en vandig væske fortrinsvis med et vandigt ekstrakt udvundet fra indgivelsesformen, der næppe er ufarligt at anvende, og fortrinsvis ved indførelse af en yderligere mængde af en vandig væske forbliver mulig at skelne visuelt.

At det er muligt at skelne visuelt betyder i den foreliggende opfindelses opfattelse, at gelen, der indeholder det virkningsfulde middel, hvilken er dannet ved hjælp af en nødvendig mindstemængde af en vandig væske ved indførelse fortrinsvis ved hjælp af en injektionskanyale, i en yderligere mængde vandig væske ved 37°C i alt væsentligt forbliver uopløselig og sammenhængende og ikke på simpel vis kan dispergeres således, at en parenteral, fortrinsvis intravenøs, ufarlig anvendelse er mulig. Fortrinsvis udgør varigheden af, at det kan skelnes visuelt, mindst ét minut, fortrinsvis mindst 10 minutter.

Ekstraktets viskositetsforhøjelse fører til, tilgængeligheden for en kanyale henholdsvis muligheden for at sprøjte det ud gøres vanskelig eller sågar umulig. Såfremt gelen forbliver mulig at skelne visuelt, betyder dette, at den tilvejebragte gel ved indførelse i en yderligere mængde vandig væske, f.eks. ved indsprøjtning i blod, dernæst forbliver opretholdt i form af en vidtgående sammenhængende tråd, der ganske vist findeles i mindre brudstykker ved mekanisk påvirkning, men ikke således kan dispergeres eller sågar opløses, at en ufarlig parenteral, i særdeleshed intravenøs, anvendelse er mulig. I kombination med mindst én eventuelt forekommende bestanddel (a) til (e) fører dette yderligere til ubehagelig svie, opkast, dårlig smag og/eller til visuel afskrækkelse.

En intravenøs anvendelse af en tilsvarende gel fører derfor med stor sandsynlighed til tilstopning af kar, hvilket er forbundet med alvorlige helbredsmæssige skader for misbrugeren.

For at bekræfte om et viskositetsforøgende middel er egnet til anvendelse i indgivelsesformen ifølge opfindelsen som bestanddel (b), blandes det virkningsfulde middel med det viskositetsforøgende middel og suspenderes i 10 ml vand ved en temperatur på 25°C. Dannes der derved en gel, som tilfredsstillende opfylder de ovenfor nævnte betingelser, egner det pågældende viskosi-

tetsforøgende middel sig til tilsætning til den misbrugsundvigende henholdsvis -forebyggende indgivelsesform ifølge opfindelsen.

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen tilføjes bestanddelen (b), kommer fortrinsvis ét eller flere viskositetsforøgende midler til anvendelse, 5 som er valgt fra gruppen omfattende mikrokrySTALLINSK cellulose med 11 vægt% carboxymethylcellulose-natrium (avicel® RC 591), carboxymethylcellulose-natrium (blanose®, CMC-Na C300P®, frimulsion BLC-5®, tylose C300 P®), polyacrylsyre (carbopol® 980 NF, carbopol® 981), johannesbrødkernemel (cesagum® LA-200, cesagum® LID/150, cesagum® LN-1), pektin, fortrinsvis 10 fra citrusfrugter eller æbler (cesapectin® HM medium rapid set), voksmajsstivelse (C*Gel 04201®), natriumalginat (frimulsion ALG (E401)®), guarkernemel (frimulsion BM®, polygum 26/1-75®), iota-carrageenan (frimulsion D021®), karayagummi, gellangummi (kelcogel F®, kelcogel LT100®), galaktomannan (meyprogat 150 ®), tarakernemel (polygum 43/1®), propylenglykolalginat 15 (protanalester SD-LB®), natrium-hyaluronat, tragant, taragummi (vidogum SP 200®), fermenteret polysaccharid-welangummi (K1A96) og xanthangummi (xantural 180®). Xanthan er særlig foretrukket. Betegnelserne angivet i parentes er handelsnavnene, under hvilke de respektive materialer er markedsført. I almindelighed er en mængde på 0,1 til 20 vægt%, mere fortrinsvis 20 0,1 til 15 vægt%, i forhold til den samlede vægt af indgivelsesformen af det nævnte viskositetsforøgende middel tilstrækkeligt for at opfylde de ovenfor nævnte betingelser.

Det viskositetsforøgende middel af bestanddel (b), såfremt påtænkt, foreligger i indgivelsesformen ifølge opfindelsen fortrinsvis i mængder fra 25 ≥5 mg pr. indgivelsesform, dvs. pr. doseringsenhed.

I en særlig foretrukket udførelsesform af den foreliggende opfindelse kommer sådanne viskositetsforøgende midler til anvendelse som bestanddel (b), hvilke, når de ved ekstraktion fra indgivelsesformen danner en gel med den nødvendige mindstemængde vandig væske, indeslutter luftbobler. De således tilvejebragte geler tegner sig på grund af deres uklare udseende for, at 30 den potentielle misbruger yderligere advares optisk og vil holde sig fra parenteral anvendelse af dem.

Bestanddelen (C) kan eventuelt også desuden tjene som viskositetsforøgende middel, som ved hjælp af en nødvendig mindstemængde af en vandig 35 væske danner en gel.

Det er desuden muligt at formulere det viskositetsforøgende middel og de øvrige bestanddele i rumligt, hver for sig særskilt orden i indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

Endvidere kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen til forebyggelse af og
5 sikring mod misbrug omfatte bestanddelen (c), det vil sige én eller flere antagonist mod det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler med misbrugspotentiale, hvor mængden af antagonist fortrinsvis findes rumligt særskilt fra de øvrige bestanddele i indgivelsesformen ifølge opfindelsen og ikke udøver nogen virkning ved den tiltænkte anvendelse af indgivelses-
10 formen.

Egnede antagonist til forhindring af misbrug af de virkningsfulde midler er kendt af en fagmand og kan findes som sådan eller i form af tilsvarende derivater, i særdeleshed ester eller ether, eller i alle fald i form af tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, i særdeleshed i form af deres salte eller
15 solvater i indgivelsesformen, ifølge opfindelsen.

Såfremt det virkningsfulde middel, der findes i indgivelsesformen, er et opioid, kommer som antagonist fortrinsvis en antagonist til anvendelse valgt fra gruppen omfattende naloxon, naltrexon, nalmefen, nalid, nalmexon, nalorphin eller naluphin, i hvert tilfælde eventuelt i form af en tilsvarende fysiologisk acceptabel forbindelse, i særdeleshed i form af en base, et salt eller et solvat. De pågældende antagonist benyttes fortrinsvis, såfremt der er
20 påtænkt en udrustning med bestanddel (c), i en mængde på ≥ 1 mg, særlig fortrinsvis i en mængde på fra 3 til 100 mg, mest fortrinsvis i en mængde på fra 5 til 50 mg pr. indgivelsesform, dvs. pr. doseringsenhed.

Omfatter indgivelsesformen ifølge opfindelsen et stimulerende middel som virkningsfuldt middel, foretrækkes som antagonist et neuroleptikum, fortrinsvis mindst én forbindelse valgt fra gruppen bestående af haloperidol, promethacin, fluphenazin, perphenazin, levomepromazin, thioridazin, perazin, chlorpromazin, chlorprothixin, zuclopentixol, flupentixol, prothipendyl, zotepin, benperidol, pipamperon, melperon og bromperidol.
25 30

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter fortrinsvis denne antagonist i en sædvanlig dosering, som er kendt af en fagmand, særlig foretrukket er en i forhold til den sædvanlige dosering fordoblet eller tredoblet mængde pr. doseringsenhed.

35 Såfremt kombinationen til forebyggelse af og sikring mod misbrug i ind-

givelsesformen ifølge opfindelsen omfatter bestanddelen (d), kan den omfatte mindst ét brækmiddel, som fortrinsvis findes rumligt særskilt fra de øvrige bestanddele i indgivelsesformen ifølge opfindelsen og ikke udøver nogen virkning i kroppen ved den tiltænkte anvendelse.

5 Egnede brækmidler til forebyggelse af misbrug af et virkningsfuldt middel er kendt af en fagmand og kan findes som sådan eller i form af tilsvarende derivater, i særdeleshed ester eller ether, eller i alle fald i form af tilsvarende fysiologisk acceptable forbindelser, i særdeleshed i form af deres salte eller solvater i indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

10 I indgivelsesformen ifølge opfindelsen foretrækkes det, at et brækmiddel på grundlag af ét eller flere indholdsstoffer fra *Radix ipecacuanhae* (brækrod), fortrinsvis emetin, kommer i betragtning, som det f.eks. er beskrevet i "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" af Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2. bearbejdede udgave, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
15 1982. Den pågældende literaturbeskrivelse indføres hermed som henvisning og gælder som en del af offentliggørelsen.

En indgivelsesform ifølge opfindelsen kan fortrinsvis omfatte brækmidlet emetin som bestanddel (d), fortrinsvis i en mængde på ≥ 3 mg, mere fortrinsvis ≥ 10 mg og mest fortrinsvis i en mængde på ≥ 20 mg pr. indgivelsesform,
20 dvs. pr. doseringsenhed.

Ligeledes kan apomorphin fortrinsvis komme til anvendelse som brækmiddel i misbrugssikringen ifølge opfindelsen, fortrinsvis i en mængde på fortrinsvis ≥ 3 mg, mere fortrinsvis på ≥ 5 mg og mest fortrinsvis ≥ 7 mg pr. doseringsenhed.

25 Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholder bestanddelen (e) som yderligere misbrugshindrende hjælpestof, fremkaldes således på grund af anvendelsen af et sådant farvestof, en stærk farvning af en pågældende vandig opløsning i særdeleshed ved forsøg på at ekstrahere det virkningsfulde middel til en parenteral, fortrinsvis intravenøs, anvendelse,
30 hvilket kan føre til afskrækkelse af den potentielle misbruger. Også et oralt misbrug, som sædvanligvis indledes ved en vandig ekstraktion af det virkningsfulde middel, kan forhindres ved hjælp af denne farvning. Egnede farvestoffer såvel som de fornødne mængder til den nødvendige afskrækkende virkning kan hentes fra WO03/015531, hvorved den pågældende offentliggørelse skal gælde som del af den foreliggende offentliggørelse og hermed
35

indføres som henvisning.

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen som yderligere misbrugs-
hindrende hjælpestof indeholder bestanddelen (f), forhindres derfor yderligere
oralt og/eller nasalt misbrug på grund af denne tilsætning af mindst ét bittert
5 stof ved hjælp af den derved indtrædende smagsforringelse af indgivelses-
formen.

Egnede bitre stoffer såvel som de til anvendelsen egnede mængder kan
hentes i US2003/0064099 A1, hvilken pågældende offentliggørelse skal gælde
som offentliggørelse i den foreliggende ansøgning og hermed indføres som
10 henvisning. Fortrinsvis egner aromaolier, fortrinsvis pebermynteolie, eukalyptusolie, olie fra bitre mandler, menthol, frugtaromastoffer, fortrinsvis aromastoffer fra citroner, appelsiner, lime, grapefrugt eller blandinger deraf, og/eller denatoniumbenzoat (bitrex®) sig som bitre stoffer. Denatoniumbenzoat er særlig foretrukket.

15 Den faste indgivelsesform ifølge opfindelsen egner sig til oral, vaginal eller rektal, fortrinsvis oral, indtag. Fortrinsvis er den ikke i form af film.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen kan findes i multipartikulær form, fortrinsvis i form af mikrotabletter, mikrokapsler, mikroperler, granulater, sfæroider, perler eller piller, eventuelt fyldt i kapsler eller presset til tabletter,
20 fortrinsvis til oral indgivelse. De multipartikulære former udviser fortrinsvis en størrelse, henholdsvis en størrelsesfordeling, i området fra 0,1 til 3 mm, mere fortrinsvis i området fra 0,5 til 2 mm. Alt efter ønsket indgivelsesform medtages eventuelt også de øvrige hjælpestoffer (B) i formuleringen af indgivelsesformen.

25 Den faste indgivelsesform, der er sikret mod misbrug, ifølge opfindelsen fremstilles fortrinsvis uden anvendelse af ekstrudering, idet bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) såvel som de eventuelt yderligere forekommende misbrugshindrende bestanddele (a) – (f) blandet eller om nødvendigt hver for sig under tilsætning af bestanddel (C) og
30 eventuelt bestanddelen (D) blandes, og den resulterende blanding respektive de resulterende blandinger, eventuelt efter en granulering, formes henholdsvis bliver til indgivelsesformen under forudgående eller samtidig varmepåvirkning ved hjælp af kraftpåvirkning.

Denne opvarmning og kraftpåvirkning til fremstilling af indgivelsesformen finder sted uden anvendelse af ekstrudering.
35

Opblandingen af bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) såvel som de eventuelt yderligere forekommende bestanddele (a) – (f) og eventuelt bestanddelen (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) finder eventuelt altid sted i et blandingsapparat, 5 der er kendt af en fagmand. Blandingsapparatet kan eksempelvis være en valseblander, en rysteblander, en skæreblander eller en tvangsblender.

Den resulterende blanding respektive de resulterende blandinger formes fortrinsvis direkte til indgivelsesformen ifølge opfindelsen under forudgående eller samtidig varmpåvirkning ved hjælp af kraftpåvirkning. Eksempelvis kan 10 opblandingen formes til tabletter ved hjælp af direkte tablettering. Ved en direkte tablettering under samtidig varmpåvirkning opvarmes blandingen, der skal presses, ved hjælp af et tabletteringsværktøj, dvs. understemplet, overstemplet og matricen, mindst til blødgøringspunktet for polymerbestanddelene (C) og presses derved. Ved en direkte tablettering under forudgående 15 varmpåvirkning opvarmes materialet, der skal presses, umiddelbart før tabletteringen mindst til blødgøringstemperaturen for bestanddelene (C) og presses efterfølgende ved hjælp af tabletteringsværktøjet.

Den resulterende blanding af bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) såvel som de eventuelt forekommende 20 bestanddele (a) – (f) henholdsvis blandingen af mindst én af disse bestanddele (a) til (f) med bestanddelen (C) kan også først granuleres og efterfølgende formes til indgivelsesformen ifølge opfindelsen under forudgående eller samtidig varmpåvirkning under kraftpåvirkning.

Ved hver kraftpåvirkning finder denne sted så længe, at indgivelsesformen har opnået en brudstyrke på mindst 500 N. 25

Granuleringen kan gennemføres i velkendte granulatorer ved hjælp af fugtgranulering eller smeltegranulering.

Hvert af de netop omtalte fremgangsmådetrin, i særdeleshed opvarmningen og den samtidige eller efterfølgende kraftpåvirkning til fremstilling af 30 indgivelsesformen ifølge opfindelsen finder sted uden anvendelse af ekstrudering.

I en yderligere foretrukket udførelsesform foreligger indgivelsesformen ifølge opfindelsen i form af en tablet, en kapsel eller i form af et oralt osmotisk terapeutisk system (OROS), fortrinsvis når mindst én af de yderligere 35 misbrugshindrende bestanddele (a) – (f) forekommer.

Såfremt bestanddelen (c) og/eller (d) og/eller (f) forekommer i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, skal man være opmærksom på, at den er formuleret således eller doseret så lavt, at der ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen praktisk ingen begrænsende virkninger kan forekomme for patienten eller for virkningen af det virkningsfulde middel.

Når indgivelsesformen ifølge opfindelsen indeholder bestanddelene (d) og/eller (f), skal doseringen vælges således, at der ved den tiltænkte orale anvendelse ingen negative virkninger fremkaldes. Bliver den påtænkte dosering imidlertid overskredet ved et misbrug, fremkaldes kvalme, henholdsvis opkastninger, henholdsvis dårlig smag. Den pågældende mængde af bestanddelen (d) og/eller (f), som tolereres af patienter ved den tiltænkte orale anvendelse, kan undersøges af en fagmand ved simple forsøg.

Såfremt anvendelse af bestanddel (c) og/eller (d) og/eller (f) til sikring af indgivelsesformen er påtænkt dog uafhængigt fra den praktisk ikke mulige pulveriserbarhed af indgivelsesformen ifølge opfindelsen, skal disse bestanddele fortrinsvis komme til anvendelse i en så høj dosering, at de ved en misbrugende anvendelse af indgivelsesformen fremkalder en stærkt negativ virkning for misbrugeren. Dette lykkes fortrinsvis ved hjælp af en rumlig adskillelse af mindst det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler fra bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f), hvorved fortrinsvis det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler foreligger i mindst én underenhed (X) og bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) foreligger i mindst én underenhed (Y), og hvor bestanddelene (c), (d) og (f) ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen ved indtagelse og/eller i kroppen ikke udfolder deres virkning, og de øvrige formuleringsbestanddele i særdeleshed bestanddel (C) og eventuelt (D) er identiske.

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter mindst 2 af bestanddelene (c) og (d) henholdsvis (f), kan disse i hvert tilfælde foreligge i den samme eller i forskellige underenheder (Y). Fortrinsvis foreligger, såfremt de forekommer, alle bestanddelene (c) og (d) og (f) i én og samme underenhed (Y).

Underenheder i den foreliggende opfindelses opfattelse er faste formuleringer, som i hvert tilfælde ud over sædvanlige hjælpestoffer, der er kendt af en fagmand, indeholder mindst én polymer (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) og eventuelt mindst én af de eventuelt forekommende

bestanddele (a) og/eller (b) og/eller (e) henholdsvis i hvert tilfælde mindst én polymer (C) og eventuelt (D) og (en) antagonist(er) og/eller (et) brækmiddel(midler) og/eller bestanddelen (e) og/eller bestanddelen (f) og eventuelt mindst én af de eventuelt forekommende bestanddele (a) og/eller (b). Derved
5 skal man være opmærksom på, at hver af de nævnte underenheder formuleres efter den ovenstående fremgangsmåde.

En væsentlig fordel ved den særskilte formulering af det virkningsfulde middel fra bestanddelene (c) henholdsvis (d) henholdsvis (f) i underenheder (X) og (Y) for indgivelsesformen ifølge opfindelsen består i, at ved deres
10 tiltænkte anvendelse frigives bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) ved indtagelse og/eller i kroppen praktisk ikke, eller de frigives kun i så ringe mængder, at de ingen begrænsende virkninger for patienten eller for resultatet af terapien fremkalder, eller ved passage gennem patientens krop afgives de kun på sådanne frigivelsessteder, at der ikke forekommer en tilstrækkelig
15 resorption for deres virkning. Bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) frigives fortrinsvis praktisk ikke i patientens krop ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen, eller de bemærkes ikke af patienten.

Fagmanden forstår, at disse ovenfor nævnte betingelser kan variere afhængigt af de til hver en tid benyttede bestanddele (c), (d) og/eller (f),
20 såvel som formuleringen af underenhederne, henholdsvis indgivelsesformen. Den til enhver tid optimale formulering kan undersøges gennem simple forsøg. Det er afgørende, at de respektive underenheder indeholder polymeren (C) og eventuelt bestanddelen (D) og formuleres på den ovenfor angivne måde.

Skulle det mod forventning lykkes misbrugeren at findele en sådan indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvilken omfatter bestanddelene (c) og/eller (e) og/eller (d) og/eller (f) i underenheder (Y), med henblik på misbrugende indtagelse af det virkningsfulde middel og tilvejebringe et pulver, som ekstraheres med et egnet ekstraktionsmiddel, tilvejebringes ud over det virkningsfulde middel også de forhåndenværende bestanddele (c) og/eller (e) og/eller (f) og/eller (d), fra hvilke det virkningsfulde middel ikke på simpel vis kan adskilles, således at ved anvendelse af den manipulerede indgivelsesform, i særdeleshed ved oral og/eller parenteral indgivelse, udvikles deres virkning ved indtagelse og/eller i kroppen og yderligere en negativ virkning svarende
35 til bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) fremkaldes af misbrugeren, eller

han afskrækkes på grund af farvningen ved forsøg på at ekstrahere det virkningsfulde middel, og således forhindres misbrug af indgivelsesformen.

Formuleringen af en indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvor en rumlig adskillelse af det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler
5 fra bestanddelene (c), (d) og/eller (e), fortrinsvis tilvejebragt ved hjælp af formulering i forskellige underenheder, kan tilvejebringes på talrige måder, hvorved de pågældende underenheder i indgivelsesformen ifølge opfindelsen under alle omstændigheder kan foreligge i en hvilken som helst rumlig indretning mod hinanden, såfremt de overfor nævnte betingelser for frigivelse af
10 bestanddelene (c) og/eller (d) er opfyldt.

Fagmanden forstår, at de(n) eventuelt foreliggende bestanddel(e) (a) og/eller (b) fortrinsvis kan være formuleret i såvel de forhåndenværende underenheder (X) og (Y) som også i form af selvstændige underenheder svarende til (X) og (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, for så vidt sikringen af
15 indgivelsesformen mod misbrug og også frigivelse af det virkningsfulde middel ved den tiltænkte anvendelse ikke begrænses på grund af formuleringsmåden, og at polymeren (C) og eventuelt (D) er formuleret med, og formuleringen gennemføres ifølge den ovenfor stående fremgangsmåde til at tilvejebringe den nødvendige hårdhed.

I en foretrukket udførelsesform af indgivelsesformen ifølge opfindelsen foreligger underenhederne (X) og (Y) i multipartikulær form, hvor mikrotabletter, mikrokapsler, mikroperler, granulater, sfæroider, perler eller piller er foretrukne, og såvel underenheden (X) som også (Y) er valgt i samme form, dvs. udformning, hvorved ingen adskillelse af underenheden (X) fra (Y),
25 f.eks. ved mekanisk udvælgelse, er mulig. De multipartikulære former udviser fortrinsvis en størrelse i området fra 0,1 til 3 mm, fortrinsvis 0,5 til 2 mm.

Underenhederne (X) og (Y) i multipartikulær form kan også fortrinsvis fyldes i en kapsel eller presses til en tablet, hvor den forhåndenværende endelige formulering således tilvejebringes, at underenhederne (X) og (Y) også
30 bliver tilvejebragt i den resulterende indgivelsesform.

De forhåndenværende multipartikulære underenheder (X) henholdsvis (Y) med identisk formgivning skal heller ikke kunne skelnes fra hinanden visuelt, så de dermed ikke ved en simpel sortering af misbrugeren vil kunne adskilles fra hinanden. Dette kan eksempelvis garanteres ved tilvejebringelse
35 af identiske overtræk, som ud over denne ligestillingsfunktion også kan over-

tage andre funktioner, som f.eks. forsinket frigivelse af ét eller flere virkningsfulde midler eller en udstyring, der er resistent mod mavesyre, i den forhåndenværende underenhed.

De multipartikulære underenheder kan også være formuleret som en
5 opslemning eller en suspension i farmaceutisk acceptable suspensionsmedier som oral indgivelsesform.

I en yderligere foretrukken udførelsesform af den foreliggende opfindelse er underenhederne (X) og (Y) til hver en tid ordnet lagdelt mod hinanden.

Foretrukket hertil er de lagdelte underenheder (X) og (Y) i indgivelses-
10 formen ifølge opfindelsen ordnet vertikalt eller horisontalt mod hinanden, hvor der til hver en tid også kan foreligge én eller flere lagdelte underenheder (X) og én eller flere lagdelte underenheder (Y), således at ud over den foretrukne lagrækkefølge (X)-(Y) henholdsvis (X)-(Y)-(X) kommer hvilke som helst andre lagrækkefølger i betragtning eventuelt i kombination med lag indeholdende
15 bestandelene (a) og/eller (b).

Ligeledes foretrækkes en indgivelsesform ifølge opfindelsen, hvori underenheden (Y) danner en kerne, som er fuldstændig omgivet af underenheden (X), hvor der mellem disse lag kan forekomme et adskillelseslag (Z). En tilsvarende opbygning egner sig fortrinsvis også til de ovenfor stående multipartikulære former, hvor således begge underenheder (X) og (Y) såvel et eventuelt forekommende adskillelseslag (Z), som skal være tilstrækkelig ifølge opfindelsens krav til hårdhed, er formuleret i én og samme multipartikulære form. I en yderligere foretrukket udførelsesform af indgivelsesformen ifølge opfindelsen danner underenheden (X) en kerne, der er omgivet af underenheden (Y), hvor det yderste omfatter mindst én kanal, der fører fra kernen til
20 overfladen af indgivelsesformen.

Mellem et lag af underenheden (X) og et lag af underenheden (Y) kan indgivelsesformen ifølge opfindelsen under alle omstændigheder omfatte ét eller flere, fortrinsvis ét, eventuelt kvældbart adskillelseslag (Z) til den rumlige adskillelse af underenheden (X) fra (Y).
30

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter lagdelte underenheder (X) og (Y) såvel som et eventuelt forekommende adskillelseslag i en mindst delvist vertikal eller horisontal anordning, foreligger den fortrinsvis i form af en tablet eller et laminat.

35 Herved kan den frie overflade af underenheden (Y) i en særlig foretruk-

ket udførelsesform og eventuelt mindst en del af de(n) frie overflade(r) på underenheden (X) og eventuelt mindst en del af de(n) frie overflade(r) på adskillelseslaget (Z) være fuldstændig overtrukket med mindst ét barrierelag (Z'), der forhindrer frigivelse af bestanddelene (c) og/eller (e) og/eller (d) og/eller (f). Også barrierelaget (Z') skal opfylde hårdhedsforudsætningerne ifølge opfindelsen.

Ligeledes er en udførelsesform af indgivelsesformen ifølge opfindelsen særlig foretrukket, hvilken omfatter en vertikal eller horisontal anordning af lagene af underenhederne (X) og (Y) og mindst ét derimellem anordnet push-lag (p) såvel som eventuelt et adskillelseslag (Z), hvori samtlige frie overflader af lagopbygningen, der består af underenhederne (X) og (Y), push-laget og det eventuelt forekommende adskillelseslag (Z), er udstyret med et semipermeabelt overtræk (E), som er gennemtrængeligt for frigivelsesmediet, dvs. sædvanligvis en fysiologisk væske, og i alt væsentligt uigennemtrængeligt for det virkningsfulde middel og for bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f), og hvor dette overtræk (E) omfatter mindst én åbning i området for underenheden (X) til frigivelse af det virkningsfulde middel.

En tilsvarende udførelsesform er kendt af en fagmand eksempelvis under betegnelsen oralt osmotisk terapeutisk system (OROS) og ligeledes egnede materialer og fremgangsmåder til deres fremstilling, bl.a. fra US 4,612,008, US 4,765,989 og US 4,783,337. De pågældende beskrivelser indføres hermed som henvisning og gælder som del af offentliggørelsen.

I en yderligere foretrukket udførelsesform har underenheden (X) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen form af en tablet hvis mellemstykke og eventuelt én af begge grundflader er dækket af et barrierelag (Z'), der indeholder bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f).

En fagmand forstår, at hjælpestofferne til formuleringen af indgivelsesformen ifølge opfindelsen, hvilke til enhver tid kommer til anvendelse i underenheden(erne) (X) henholdsvis (Y) såvel som de(t) eventuelt forekommende adskillelseslag (Z) og/eller barrierelaget(ene) (Z'), varierer afhængigt af deres anordning i indgivelsesformen ifølge opfindelsen, anvendelsesmåden såvel afhængigt af det forhåndenværende virkningsfulde middel, de eventuelt forekommende bestanddele (a) og/eller (b) og/eller (e) og bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f). Materialerne, som besidder de til enhver tid påkrævede egenskaber, er kendt af en fagmand.

Såfremt frigivelsen af bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) fra underenheden (Y) i indgivelsesformen ifølge opfindelsen forhindres ved hjælp af et hylster, fortrinsvis et barrierelag, kan underenheden også bestå af sædvanlige materialer, der er kendt af en fagmand, såfremt det indeholder mindst én

5 polymer (C) og eventuelt (D) til opfyldelse af hårdhedsbetingelserne for indgivelsesformen ifølge opfindelsen.

Er et pågældende barrierelag (Z') til hindring af frigivelse af bestanddelene (c) og/eller (d) og/eller (f) ikke påtænkt, kan materialerne til underenhederne vælges således, at en frigivelse af den forhåndenværende bestanddel

10 (c) og/eller (d) fra underenheden (Y) praktisk er udelukket. Fortrinsvis kan de nedenfor opførte materialer komme til anvendelse, hvilke også er egnet til opbygning af barrierelaget.

Foretrukne materialer er sådanne, som er valgt fra gruppen omfattende alkylcelluloser, hydroxyalkylcelluloser, glucaner, skleroglucaner, mannaner,

15 xanthaner, copolymerer af poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan og sebacinsyre, fortrinsvis i et molforhold på 20:80 (markedsført under betegnelsen polifeprosan 20®), carboxymethylcelluloser, celluloseethere, celluloseestere, nitrocelluloser, polymerer på grundlag af (meth)acrylsyre såvel som deres estere, polyamider, polycarbonater, polyalkylen, polyalkylenglykoler, polyalkylenoxider,

20 polyalkylenterephthalater, polyvinylalkoholer, polyvinylether, polyvinylestere, halogenerede polyvinyl, polyglykolider, polysiloxaner samt polyurethaner og deres copolymerer.

Særligt egnede materialer kan være valgt fra gruppen omfattende methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxybutylmethylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat (af

25 lav, mellem eller høj molekylvægt), celluloseacetatpropionat, celluloseacetatbutyrat, celluloseacetatphtalat, carboxymethylcellulose, celluloseetriacetat, natriumcellulosesulfat, polymethylmethacrylat, polyethylmethacrylat, polybutylmethacrylat, polyisobutylmethacrylat, polyhexylmethacrylat, polyisodecylmethacrylat, polylaurylmethacrylat, polyphenylmethacrylat, polymethylacrylat, polyisopropylacrylat, polyisobutylacrylat, polyoctatdecylacrylat, polyethylen, polyethylen af lav densitet, polyethylen af høj densitet, polypropylen, polyethylenglykol, polyethylenoxid, polyethylenterephthalat, polyvinylalkohol, polyvinylisobutylether, polyvinylacetat og polyvinylchlorid.

35 Særligt egnede copolymerer kan være valgt fra gruppen omfattende co-

polymerer af butylmethacrylat og isobutylmethacrylat, copolymerer af methylvinylether og maleinsyre med høj molekylvægt, copolymerer af methylvinylether og maleinsyremonoethylester, copolymerer af methylvinylether og maleinsyreanhydrid samt copolymerer af vinylalkohol og vinylacetat.

- 5 Yderligere særligt egnede materialer til formuleringen af barrierelaget er stivelsesfyldt polycaprolacton (WO98/20073), alifatiske polyesteramider (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), alifatiske og aromatiske polyesterurethaner (DE 19822979), polyhydroxyalkanoater, i særdeleshed polyhydroxybutyrater, polyhydroxyvalerater), casein (DE 4 309 528), polylactider og copolylactider (EP 0 980 894 A1). De pågældende beskrivelser er hermed indført som henvisning og gælder som en del af offentliggørelsen.

- Eventuelt kan de ovenfor nævnte materialer være blandet med yderligere sædvanlige hjælpestoffer, der er kendt af en fagmand, fortrinsvis valgt fra gruppen omfattende blødgørende midler, smøremidler, antioxidanter, som
15 f.eks. glycerinmonostearat, halvsyntetiske triglyceridderivater, halvsyntetiske glycerider, hydreret ricinusolie, glycerinpalmitostearat, glycerinbehenat, polyvinylpyrrolidon, gelatine, magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearat, talkum, natriumbenzoat, borsyre og kolloid silica, fedtsyrer, substituerede triglycerider, glycerider, polyoxyalkylenglykoler, polyalkylenglykoler og deres derivater.
20

- Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen omfatter et adskillelseslag (Z'), kan dette fortrinsvis bestå af materialerne beskrevet ovenfor for barrierelaget ligesom den ikke indesluttende underenhed (Y). Fagmanden forstår, at frigivelsen af de virkningsfulde midler henholdsvis bestanddelene (c) og/eller
25 (d) fra den forhåndenværende underenhed også kan styres ud fra tykkelsen af adskillelseslaget.

Indgivelsesformen ifølge opfindelsen udviser en kontrolleret frigivelse af det virkningsfulde middel. Den egner sig derved fortrinsvis til en 2x daglig indgivelse til patienter.

- 30 Indgivelsesformen ifølge opfindelsen kan omfatte ét eller flere virkningsfulde midler med misbrugspotentiale i det mindste delvist i en depotform i øvrigt, hvor forsinkelsen kan tilvejebringes med sædvanlige materialer og fremgangsmåder, som er kendt af en fagmand, eksempelvis ved hjælp af indlejring af de virkningsfulde midler i en forsinkende matrix eller ved hjælp af
35 anbringelse af ét eller flere forsinkende overtræk. Frigivelsen af virkningsfulde

midler skal dog være styret således, at de ovenfor nævnte betingelser til hver en tid er opfyldt, f.eks. at ved den tiltænkte anvendelse af indgivelsesformen frigives det virkningsfulde middel henholdsvis de virkningsfulde midler praktisk fuldstændigt, før de eventuelt forekommende bestanddele (c) og/eller (d)

5 kan udøve en begrænsende virkning. Desuden må ingen begrænsning finde sted på den nødvendige hårdhed ved tilsætningen af forsinkende materialer.

Den kontrollerede frigivelse fra indgivelsesformen ifølge opfindelsen tilvejebringes fortrinsvis ved hjælp af indlejring af de virkningsfulde midler i en matrix. Hjælpestofferne, som tjener som matrixmaterialer, kontrollerer frigivelsen af virkningsfulde midler. Matrixmaterialer kan eksempelvis være hydrofile, geldannende materialer, hvorfra frigivelse af virkningsfulde midler hovedsagelig finder sted på grund af diffusion, eller de kan være hydrofobe materialer, hvorfra frigivelse af virkningsfulde midler hovedsagelig finder sted på grund af diffusion igennem porer i matricen.

10

15 Som matrixmaterialer kan fysiologisk acceptable, hydrofile materialer anvendes, hvilke er kendte af en fagmand. Fortrinsvis anvendes polymerer som hydrofile matrixmaterialer, mere fortrinsvis celluloseether, celluloseester og/eller acrylresin. Mest fortrinsvis benyttes som matrixmaterialer ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, poly(meth)acrylsyre og/eller deres derivater, såsom deres salte, amider eller estere.

20

Ligeledes er matrixmaterialer af hydrofobe materialer foretrukne, såsom hydrofobe polymerer, vokser, fedtstoffer, langkædede fedtsyrer, fedtalkoholer eller tilsvarende estere eller ethere eller deres blandinger. Mere fortrinsvis benyttes som hydrofobe materialer mono- eller diglycerider af C12-C30-fedtsyrer og/eller C12-C30-fedtalkoholer og/eller vokser eller deres blandinger.

25

Det er også muligt at benytte blandinger af de ovenfor nævnte hydrofile og hydrofobe materialer som matrixmaterialer.

30 Desuden kan også bestanddelene (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D), hvilke tjener til tilvejebringelse af den ifølge opfindelsen nødvendige brudstyrke på mindst 500 N, allerede tjene som yderligere matrixmaterialer.

Såfremt indgivelsesformen ifølge opfindelsen er tiltænkt orale anvendelser, kan den fortrinsvis også omfatte et overtræk, der er modstandsdygtigt

35

over for mavesyre, hvilket opløser sig afhængigt af pH-værdien i frigivelsesmiljøet. Ved hjælp af dette overtræk kan det opnås, at indgivelsesformen ifølge opfindelsen passerer uopløst gennem maveregionen, og det virkningsfulde middel først når til frigivelse i tarmregionen. Fortrinsvis opløser det mavesyre-

5 resistente overtræk sig ved en pH-værdi mellem 5 og 7,5.

Relevante materialer og fremgangsmåder til forsinkelse af virkningsfulde midler såvel som anbringelse af mavesyreresistente overtræk er bekendte for en fagmand fra eksempelvis „Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods

10 and Raw Materials" af Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. udgave, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Den pågældende literaturbeskrivelse indføres hermed som henvisning og gælder som en del af offentliggørelsen.

15 **Fremgangsmåde til bestemmelse af brudstyrken**

For at efterprøve om et materiale vil kunne benyttes som bestanddel (C) eller (D), presses materialet til en tablet med en diameter på 10 mm og en højde på 5 mm med en kraft på 150 N ved en temperatur svarende til materialets blødgøringspunkt, som er bestemt ved hjælp af et DSC-diagram for materialet. For de således fremstillede tabletter bestemmes brudstyrken ifølge

20 metoden til bestemmelse af tabletters brudstyrke, offentliggjort i Europäischer Arzneibuch, 1997, side 143, 144, metode nr. 2.9.8 under anvendelse af det nedenfor angivne apparatur. Som apparatur til målingen benyttes en Zwick materialetestmaskine, „Zwick Z 2.5", materialetestmaskine Fmax

25 2,5 kN med en tværsnit på max. 1150 mm, som ved hjælp af en opbygning med en søjle og en spindel kan indstilles, et frit arbejdsrum bagved på 100 mm og en testhastighed, der kan indstilles mellem 0,1 og 800 mm/min, og et stykke software: testControl. Til målingen benyttes et trykstempel med justerbar indsats og en cylinder (diameter 10 mm), en belastningstransducer,

30 Fmax. 1 kN, diameter 8 mm, klasse 0,5 fra 10 N, klasse 1 fra 2 N ifølge ISO 7500-1, med producent-prøvningscertifikat M ifølge DIN 55350-18 (Zwick-bruttokraft Fmax 1,45 kN) (alle apparater fra firmaet Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Tyskland) med katalognr. BTC-FR 2.5 TH. D09 for testmaskinen, katalognr. BTC-LC 0050N. P01 for belastningstransduceren, katalognr. BO

70000 S06 for centrerindretningen.

Figur 1 viser målingen af brudstyrken for en tablet, i særdeleshed den dertil benyttede justeringsindretning (6) for tabletten (4) før og under måling. Dertil bliver tabletten (4) fast forbundet (ikke anført) mellem den øvre trykplade (1) og den nedre trykplade (3) for den ikke-anførte indretning til påførelse af belastning ved hjælp af to 2-delte fastspændingsindretninger, som til enhver tid bliver sammen med den øvre henholdsvis den nedre trykplade efter indstilling af den nødvendige afstand (5) til opmålingen og til centrering af tabletten, der skal måles. Til indstilling af afstanden (5) kan de 2-delte fastspændingsindretninger til hver en tid på trykpladen, hvorpå de er anbragt, horisontalt bevæges udadtil eller inad.

Tabletterne karakteriseres også som brudsikre ved en bestemt kraftpåvirkning, ved hvilken ingen brud kan konstateres, omend en plastisk deformation af tabletten eventuelt finder sted.

For den tilvejebragte indgivelsesform ifølge opfindelsen bestemmes brudstyrken efter den angivne målemetode, hvor indgivelsesformer, der afviger fra tabletter, ligeledes efterprøves.

I det følgende forklares den foreliggende opfindelse nærmere med eksempler. Disse afklaringer er udelukkende eksemplariske og indskrænker ikke beskyttelsesområdet.

Eksempler:

I en række eksempler anvendtes tramadolhydrochlorid som virkningsfuldt middel. Tramadolhydrochlorid blev, selvom tramadol ikke er et virkningsfuldt middel med misbrugspotentiale, da det ikke falder under loven om euforiserende stoffer, men hvorigennem det eksperimentelle arbejde blev lettet. Tramadol er desuden repræsentant for klassen af opioider med udmærket vandopløselighed.

Eksempel 1

Bestanddele	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Samlet vægt	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid og polyethylenoxidpulver blev blandet i en fritfaldsblander. Et tabletteringsværktøj med et overstempel, et understempel og en matrix til tabletter med 10 mm diameter og en hvælvningsradius på 8 mm blev opvarmet i et varmeskab ved 80°C. Ved hjælp af det opvarmede værktøj blev i alle tilfælde presset 300 mg pulverblanding, hvor prestrykket blev opretholdt i mindst 15 s under fastspænding af tabletteringsværktøjet i en skruestik.

- 5
10
15
20
- Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode med det angivne apparat. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud på tabletterne.

Tabletterne kunne ikke findeles med en hammer. Dette var heller ikke muligt med en morter og støder.

- 15
20
- In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel fra tilberedelsen blev bestemt i et bladorrørerapparat ifølge Pharm. Eur. Frigivelsesmediets temperatur udgjorde 37°C og omrørers omdrejningshastighed 75 min⁻¹. For at indlede undersøgelsen blev hver tablet i hvert tilfælde tilsat 600 ml kunstig mavesyre pH 1,2. Efter 30 minutter blev pH-værdien hævet til 2,3 ved tilsætning af lud, efter yderligere 90 minutter til 6,5 og efter endnu 60 yderligere minutter til pH 7,2. Den til enhver tid frigivne mængde virkningsfuldt middel, der befandt sig i opløsningsmediet på et givet tidspunkt, blev bestemt spektrofotometrisk.

Tid	Frigivet mængde
30 min	15 %
240 min	52 %
480 min	80 %
720 min	99 %

Eksempel 2

- Pulverblandingen fra Eksempel 1 blev opvarmet til 80°C i portioner på 5 300 mg og matricen i tabletteringsværktøjet fyldt ud. Efterfølgende fandt presningen sted. Tabletterne udviste de samme egenskaber som tabletterne fremstillet som i Eksempel 1.

10 Eksempel 3

Råstof	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Samlet vægt	150 mg	300 g

- Tramadolhydrochlorid og de ovenfor angivne bestanddele blev blandet i en fritfaldsblander. Et tabletteringsværktøj med et overstempel, et understempel og en matrix til tabletter med 7 mm diameter blev opvarmet i et varmeskab ved 80°C. Ved hjælp af det opvarmede værktøj blev i alle tilfælde 15 presset 150 mg pulverblanding, hvor prestrykket blev opretholdt i mindst 15 s under fastspænding af tabletteringsværktøjet i en skruestik.

- Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode med det angivne apparat. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud på 20 tabletterne.

In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel blev bestemt som i Eksempel 1 og udgjorde:

Tid	Frigivet mængde
30 min	15 %
240 min	62 %
480 min	88 %
720 min	99 %

5

Eksempel 4

Råstof	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xanthan, NF	20 mg	20 g
Samlet vægt	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid, xanthan og polyethylenoxid blev blandet i en fritfaldsblander. Et tabletteringsværktøj med et overstempel, et understempel og en matrix til tabletter med 10 mm diameter og en hvælvningsradius på 8 mm blev opvarmet i et varmeskab ved 80°C. Ved hjælp af det opvarmede værktøj blev i alle tilfælde presset 300 mg pulverblanding, hvor prestrykket blev opretholdt i mindst 15 s under fastspænding af tabletteringsværktøjet i en skruestik.

Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode med det angivne apparat. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud på tabletterne. Tabletterne blev til en vis grad deformeret plastisk.

In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel blev bestemt som i Eksempel 1 og udgjorde:

Tid	Frigivet mængde
30 min	14 %
240 min	54 %
480 min	81 %
720 min	99 %

Tabletterne kunne med en kniv udskæres i stykker med en kantlængde på ned til ca. 2 mm. En yderligere findeling indtil pulverisering var ikke mulig. Ved opblanding af stykkerne med vand dannede sig en høj-viskøs gel. Gelen var meget vanskelig at presse igennem en injektionskanyle på 0,9 mm. Ved indsprøjtning af gelen i vand blandede gelen sig ikke spontant med vand men forblev mulig at skelne visuelt.

Eksempel 5

Råstof	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xanthan, NF	10 mg	20 g
Samlet vægt	300 mg	300 g

10

Tramadolhydrochlorid, xanthan og polyethylenoxid blev blandet i en fritfaldsblander. Et tabletteringsværktøj med et overstempel, et understempel og en matrix til aflange tabletter med 10 mm længde og 5 mm bredde blev opvarmet i et varmeskab ved 90°C. Ved hjælp af det opvarmede værktøj blev i alle tilfælde presset 150 mg pulverblanding, hvor prestrykket blev opretholdt i mindst 15 s under fastspænding af tabletteringsværktøjet i en skruestik.

15

Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode med det angivne apparat. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud på tabletterne. Tabletterne blev til en vis grad deformeret plastisk.

20

In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel blev bestemt som i Eksempel 1 og udgjorde:

Tid	Frigivet mængde
30 min	22 %
120 min	50 %
240 min	80 %
360 min	90 %
480 min	99 %

Tabletterne kunne udskæres i stykker med en kantlængde på ned til ca. 2 mm, men de kunne ikke pulveriseres. Ved opblanding af stykkerne med vand dannede sig en høj-viskøs gel. Gelen var meget vanskelig at presse igennem en injektionskanyle på 0,9 mm. Ved indsprøjtning af gelen i vand blandede gelen sig ikke spontant med vand men forblev mulig at skelne visuelt.

10 Eksempel 6

Som beskrevet i Eksempel 1 blev en tablet med følgende sammensætning fremstillet:

Bestanddele	Pr. tablet	Pr. tilsætning
Oxycodonhydrochlorid	20,0 mg	0,240 g
Xanthan NF	20,0 mg	0,240 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Samlet vægt	150,0 mg	1,800 g

Frigivelsen af virkningsfuldt middel blev bestemt som følger:

15 In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel fra tabletten blev bestemt i et blodomrørerapparat ifølge Pharm. Eur. Frigivelsesmediets temperatur udgjorde 37°C og omrørersens omdrejningshastighed 75 U pr. min. Som frigivelsesmedium tjente fosfatbufferen pH 6,8 beskrevet i USP. Mængden af virkningsfuldt middel, der til ethvert prøvetidspunkt befandt sig i

opløsningsmidlet, blev bestemt spektrofotometrisk.

Tid	Middelværdi
0 min	0%
30 min	17 %
240 min	61 %
480 min	90 %
720 min	101,1 %

Tablettens brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode med det
5 angivne apparat. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud på
tabletterne.

Tabletterne kunne udskæres i stykker med en kantlængde på ned til ca.
2 mm, men de kunne ikke pulveriseres. Ved opblanding af stykkerne med
vand dannede sig en høj-viskøs gel. Gelen var meget vanskelig at presse
10 igennem en injektionskanyle på 0,9 mm. Ved indsprøjtning af gelen i vand
blandede gelen sig ikke spontant med vand men forblev mulig at skelne vi-
suel.

Eksempel 7

Bestanddele	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadol HCL	100,0 mg	2,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Metholose 90 SH 100 000 cP fra ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Samlet vægt	341,2 mg	6,824 g

15

Den angivne mængde BHT blev opløst i ethanol (96%), således at man
tilvejebragte en 7,7 vægt% ethanolisk opløsning. Denne blev blandet med po-

lyethylenoxid og efterfølgende tørret ved 40°C i 12 h.

Alle yderligere bestanddele blev tilsat denne tørrede blanding og blandet i en fritfaldsblander i 15 min.

5 Fremstillingen af tabletterne fandt sted efter den samme fremgangsmåde, som er angivet i Eksempel 1. Der blev anvendt et rundt stempel (diameter 10 mm) med en hvælvingradius på 8 mm.

Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den ovenfor beskrevne metode. Ved en kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud. Tabletten kunne hverken findeles med en hammer eller ved hjælp af morter og støder.

10 In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel fra indgivelsesformen blev gennemført ifølge angivelsen i Eksempel 1 til bestemmelse af frigivelse.

Tid	Frigivet mængde virkningsfuldt middel
30 min	17 %
240 min	59 %
480 min	86 %
720 min	98 %

Eksempel 8

Bestanddele	Pr. tablet	Samlet tilsætning
Tramadol HCL	100,0 mg	2,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0	4,42 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Metholose 90 SH 100 000 cP fra ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Samlet vægt	341,0 mg	6,82 g

15

De enkelte bestanddele blev blandet i en fritfaldsblander i 15 min. Fremstillingen af tabletterne fandt sted ifølge Eksempel 1 med et opvarmet tabletteringsværktøj. Der blev anvendt et rundt stempel (diameter 10 mm) med en hvælvingradius på 8 mm.

20 Tabletternes brudstyrke blev bestemt ifølge den angivne metode. Ved en

kraftpåvirkning på 500 N indtrådte ingen brud. Tabletten kunne hverken findes med en hammer eller ved hjælp af morter og støder.

In-vitro-frigivelsen af det virkningsfulde middel fra tilberedningen blev bestemt som angivet i Eksempel 1.

5

Tid	Frigivet mængde virkningsfuldt middel
30 min	16 %
240 min	57 %
480 min	84 %
720 min	96%

Patentkrav

1. Indgivelsesform sikret mod misbrug, hvilken er termoformet uden ekstrudering, og hvilken ud over ét eller flere virkningsfulde midler med misbrugspotentiale (A) samt eventuelt fysiologisk forligelige hjælpestoffer (B)
 - 5 omfatter mindst én syntetisk eller naturlig polymer (C) og eventuelt mindst én voks (D), hvor bestanddelen(e) (C) og eventuelt (D) findes i sådanne mængder, at indgivelsesformen udviser en brudstyrke på mindst 500 N.
 2. Indgivelsesform ifølge krav 1, K E N D E T E G N E T ved at den foreligger i form af en tablet.
 - 10 3. Indgivelsesform ifølge krav 1 eller 2, K E N D E T E G N E T ved at den som polymer (C) indeholder mindst én polymer valgt fra gruppen omfattende polyethylenoxid, polymethylenoxid, polypropylenoxid, polyethylen, polypropylen, polyvinylchlorid, polycarbonat, polystyrol, polyacrylat, copolymerisat og deres blandinger, fortrinsvis polyethylenoxid.
 - 15 4. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 3, K E N D E T E G N E T ved at polyethylenoxidet (C) udviser en molekylvægt på mindst 0,5 mio.
 5. Indgivelsesform ifølge krav 4, K E N D E T E G N E T ved at polyethylenoxidets (C) molekylvægt udgør mindst 1 mio.
 - 20 6. Indgivelsesform ifølge krav 5, K E N D E T E G N E T ved at polyethylenoxidets (C) molekylvægt udgør mindst 1-15 mio.
 7. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 6, K E N D E T E G N E T ved at voksen (D) indeholder mindst én naturlig, halv-syntetisk eller syntetisk voks med et blødgøringspunkt på mindst 60°C.
 - 25 8. Indgivelsesform ifølge krav 7, K E N D E T E G N E T ved at voksen (D) er carnaubavoks eller bivoks.
 9. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 8, K E N D E T E G N E T ved at det virkningsfulde middel (A) er mindst ét virkningsfuldt middel valgt fra gruppen omfattende opioider, beroligende midler, stimulerende midler, barbiturater og andre rusmidler.
 - 30 10. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 9, K E N D E T E G N E T ved at den yderligere omfatter mindst én af følgende bestanddele a)-f):
 - (a) mindst ét middel, der er lokalirriterende for næse- og svælgrummet.
 - 35 (b) mindst ét viskositetsforøgende middel, som danner en gel ved hjælp

af en nødvendig mindstemængde af en vandig væske med et ekstrakt udvundet fra indgivelsesformen, hvilken fortrinsvis ved indførelse af en yderligere mængde af en vandig væske, forbliver mulig at skelne visuelt,

(c) mindst én antagonist for det virkningsfulde middel henholdsvis de
5 virkningsfulde midler med misbrugspotentiale,

(d) mindst ét brækmiddel,

(e) mindst ét farvestof som frastødende middel,

(f) mindst ét bittert stof.

11. Indgivelsesform ifølge krav 10, K E N D E T E G N E T ved at
10 bestanddelen (b) mindst er ét viskositetsforøgende middel valgt fra gruppen omfattende mikrokrySTALLINSK cellulose med 11 vægt-% carboxymethylcellulose-natrium (avicel[®] RC 591), carboxymethylcellulose-natrium (blanose[®] CMC-Na C300P[®], frimulsion BLC-5[®], tylose C300 P[®]), polyacrylsyre (carbopol[®] 980 NF, carbopol[®] 981), johannesbrødkernemel (cesagum[®] LA-200, cesagum[®]
15 LID/150, cesagum[®] LN-1), pektin fra citrusfrugter eller æbler (cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), voksmajsstivelse (C*Gel 04201[®]), natriumalginat (frimulsion ALG (E401)[®]), guarkernemel (frimulsion BM[®], polygum 26/1-75[®]), iota-carrageenan (frimulsion D021[®]), karayagummi, gellangummi (kelcogel F[®], kelcogel LT100[®]), galaktomannan (meyprogat 150[®]), tarakernemel (polygum 43/1[®]), propylenglykoalginat (protanal-Ester SD-LB[®]), æblepektin,
20 natrium-hyaluronat, tragant, taragummi (vidogum SP 200[®]), fermenteret polysaccharid-welangummi (K1A96) og xanthangummi (xantural 180[®]).

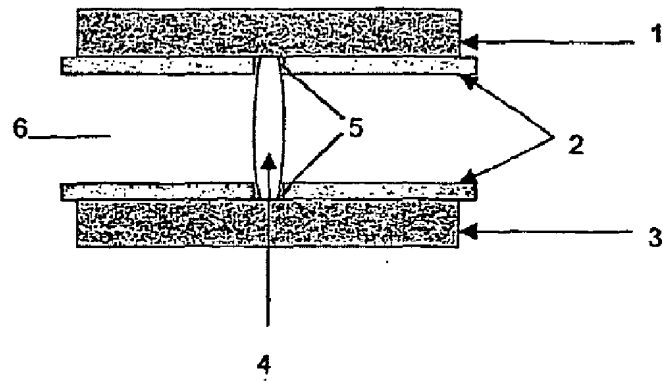
12. Indgivelsesform ifølge krav 10 eller 11, K E N D E T E G N E T ved at bestanddelen (c) mindst er én opioidantagonist valgt fra gruppen omfattende
25 naloxon, naltrexon, nalmefen, nalid, nalmexon, nalorphen, naluphin og en tilsvarende fysiologisk acceptabel forbindelse, særligt en base, et salt eller et solvat.

13. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 12, K E N D E T E G N E T ved at det mindst ene virkningsfulde middel i det
30 mindste delvist er på depotform.

14. Indgivelsesform ifølge krav 13, K E N D E T E G N E T ved at hvert virkningsfuldt middel med misbrugspotentiale (A) findes i en depotmatrix.

15. Indgivelsesform ifølge krav 13, K E N D E T E G N E T ved at bestanddelen (C) og/eller den eventuelt forekommende bestanddel (D) også
35 tjener som depotmatrix.

16. Fremgangsmåde til fremstilling af en indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 15, K E N D E T E G N E T ved at man uden brug af en ekstruderingsmaskine blander bestanddelene (A), (B), (C) og den eventuelt forekommende bestanddel (D) samt medblander de eventuelt forekom-
- 5 mende bestanddele (a) til (f), eller såvidt nødvendigt blander dem særskilt eller under tilsætning af bestanddelen (C) og eventuelt (D) og former den resulterende blanding eller de resulterende blandinger eventuelt efter en granulering til indgivelsesformen under forudgående eller samtidig varmepåvirkning gennem kraftpåvirkning.
- 10 17. Fremgangsmåde ifølge krav 16, K E N D E T E G N E T ved at granuleringen gennemføres ved en smelte- eller fugtgranulering.
18. Indgivelsesform ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 15, fremstillet ifølge fremgangsmåden i krav 16 eller 17.



Figur 1